

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/62753
A61K 7/48, 31/565		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Oktober 2000 (26.10.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02999	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. April 2000 (05.04.00)	
(30) Prioritätsdaten: 199 18 644.8 16. April 1999 (16.04.99) DE 60/130,624 26. April 1999 (26.04.99) US	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37, D-99510 Apolda (DE).	
(72) Erfinder; und	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, D-07749 Jena (DE). VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemer- allee 12b, D-14195 Berlin (DE).	
(74) Anwalt: LEYBACH, Holger, Jenapharm GmbH & Co. KG, Patentabteilung, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).	

(54) Title: PHARMACEUTICAL OR COSMETIC COMPOSITIONS FOR THE LOCAL, INTRADERMAL APPLICATION OF HORMONES

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR LOKALEN, INTRADERMALEN APPLIKATION VON HORMONEN

(57) Abstract

The invention relates to pharmaceutical or cosmetic compositions for the local, intradermal application of estrogens that contain at least one estrogen combined with a structural agent in a common matrix. Such systems in the form of creams, ointments, emulsions, suspensions, gels or other semi-solid systems guarantee that the hormones remain in the skin in high concentrations and for a longer period of time and are not absorbed by the system. The inventive compositions are used in the treatment of skin aging or for reducing wrinkles.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben werden pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix. Derartige Systeme in Form von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gewährleisten, daß die Hormone langanhaltend in hoher Konzentration in der Haut verbleiben und nicht systemisch verfügbar sind. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen dienen der Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR LOKALEN, INTRADERMALEN APPLIKATION VON HORMONEN

Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen zur 5 lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen.

Weibliche Sexualhormone können hinsichtlich ihrer estrogenen Wirkung als stark und schwach wirksam unterschieden werden. Pharmakologisch gilt Estriol als schwach wirksames Estrogen, d.h. die systemische Wirksamkeit ist im Vergleich zu den anderen 10 Estrogenen wesentlich geringer. Überraschenderweise wurde jedoch von Punnonen et. al. (Punnonen R., Vaajalahti P., Teisala K., Ann. Chir. Gynaecol. Suppl. 1987, 202, 39 - 41) gefunden, daß Estriol nach lokaler Applikation die Elastizität der Haut aufrechterhält. Dies geschieht durch die Erhöhung dicker, zueinander orientierter elastischer Fasern, wie auch durch Eingriff in die Kollagen-Synthese (Schmidt, J. B., Binder, M., Demschik, 15 G., Bieglmayer C., Reiner, A., Int. J. Dermatol. 1996, 35, 669 -74).

Wie Wendker et. al. (Arch. Derm. Res. 1976; 256: 67 - 74) bereits feststellten, ist das Penetrationsvermögen von Estriol gegenüber anderen Estrogenen sehr gering. Es gelingt also mit herkömmlichen galenischen Zubereitungen (Oleogele, Hydrogele, 20 Emulsionssalben) nur unzureichend, Estriol in die menschliche Haut zu transportieren. Dennoch gelangt ein erheblicher Teil des penetrierten Wirkstoffs in die Blutbahn.

Transdermale therapeutische Systeme sind dazu geeignet, den Wirkstoff insbesondere durch die Haut zu befördern, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Penetrations- 25 und/oder Permeationspromotoren. Diese bewirken häufig eine vorübergehende Schädigung der oberen Hautschichten, welche deren Einsatz problematisch macht.

DE 196 35 883 A1 beschreibt ein transdermales therapeutisches System einer Kombination von Estriol mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, bevorzugt 30 solchen, welche die unterstützende Wirkung von Estriol bei der Behandlung von Osteoporose, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz ausnutzen, dazu zählen beispielsweise Beta-Blocker und Ca-Antagonisten.

WO 95/22322 beschreibt ein transdermales therapeutisches System zur Applikation von Sexualsteroiden, welches im Falle von Estriol Penetrationsverstärker und Kristallisationsinhibitoren enthält. Diese Systeme sind für eine intradermale Anwendung unbrauchbar, da das Ziel dieser Systeme sein soll, den Wirkstoff systemisch verfügbar 5 zu machen.

Dagegen beschreibt WO 93/18774 die Verwendung von Estriol zur Herstellung eines transdermalen, den Wirkstoff kontinuierlich freisetzenden Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischer Osteoporose. Hierbei wird eine galenische Formulierung offenbart, 10 welche die vollständige systemische Verfügbarkeit von Estriol gewährleistet.

EP 0 765 663 A2 beschreibt die Verwendung von Dienogest oder eine Kombination von Dienogest und einem Estrogen zur Behandlung von Acne vulgaris, Seborrhoe, Aloperie und Androgenisierungssymptomen der Frau mit einer pharmazeutischen Zubereitung, 15 die lokal den Wirkstoff verfügbar macht und systemische Nebenwirkungen verhindert. Ziel dieser Erfindung ist es jedoch, Dienogest lokal zur Verfügung zu stellen, wobei das Estrogen, wenn nötig, lediglich als unterstützendes Agens zugesetzt werden soll.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es eine pharmazeutische oder kosmetische 20 Zusammensetzung zu schaffen, bei der die Hormone in den oberen Hautschichten gehalten werden und wobei die Hormone keine systemische Wirkung aufweisen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend 25 mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix geschaffen wird.

Unter dem Begriff „Estrogen“ werden in der vorliegenden Erfindung steroidale oder nichtsteroidale Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren, die 30 weibliche Sexualcharakteristika entwickeln und die ein ruhendes Endometrium mehr oder weniger proliferieren können, insbesondere Human-Estrogene, wie Estron, Estradiol, Estratriol, Equiden-Estrogene, wie Equilin, 17 α -Estradiol, Phytoestrogene, wie Rhaponticin, verstanden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn das Estrogen ein synthetisches oder biogenes Estrogen oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet, beispielsweise verestertes Estrogen, wie Estradiolvalerat oder -benzoat, Estrogensulfamat, konjugiertes Estrogen, wie Estronsulfat oder

5 Estriolglukuronid, oder ein Gemisch natürlicher und/oder synthetischer Estrogene darstellt, wie beispielsweise ein Extrakt aus bestimmten Palmkernen.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist es, daß das Estrogen Estriol oder α - oder β -Estradiol ist oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach

10 Applikation rasch abspaltet.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner beispielsweise ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.

15

Besonders vorteilhaft ist es, daß die Matrix eine molekulardisperse Verteilung des Estrogens in einem Strukturbildner ist, wobei der Strukturbildner beispielsweise ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.

20

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß die molekulardisperse Verteilung zusätzlich einen Hilfsstoff enthält, welcher beispielsweise ausgewählt ist aus Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidonen, Cellulosederivaten oder deren Mischungen.

25 Erfindungsgemäß ist es auch, daß die Matrix in einer für die intradermale Anwendung geeigneten Grundlage, wie beispielsweise Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gelöst, suspendiert oder emulgiert ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der 30 erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels, beispielsweise von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen, zur Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

Es kommt also vor allem darauf an, die systemische Wirkung der Hormone (Estrogene) so gering wie möglich zu halten. Die systemische Verfügbarkeit ist in diesem Falle eine Wirkung, die für die lokale Anwendung in der Haut unerwünscht ist.

5 Im Gegensatz zu den Zubereitungen des Standes der Technik bewirkt die erfindungsgemäße Zusammensetzung zwar die Permeation von Estrogenen durch die Haut hindurch, aber eine hohe systemische Verfügbarkeit und Wirkung tritt nicht auf.

Die vorliegende Erfindung löst somit in hervorragender Weise die Aufgabe eine 10 pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, welche Hormone, vorzugsweise Estriol, α - und β -Estradiol, in ausreichendem Maße in die Haut eindringen läßt (Penetration) und gleichzeitig das Hormon in den oberen Hautschichten als Depot fixiert, so daß die Hormone die Haut nicht vollständig durchdringen (Permeation). Dadurch ist es überraschenderweise möglich, Alterungserscheinungen der 15 Haut bzw. Faltenbildung zurückzudrängen oder den status quo zu bewahren.

Der Grundgedanke der Erfindung besteht darin, daß durch die erfindungsgemäße Zubereitung Wasser in den oberen Schichten der Haut angereichert wird, das als Depot 20 für die Hormone dient. Dadurch scheint eine lokale Wirksamkeit ermöglicht zu werden, jedoch gleichzeitig ein Durchdringen der Haut und damit eine systemische Wirkung ausgeschlossen.

In einer Vielzahl systematischer Untersuchungen mit den für eine Beeinflussung des 25 Hautdurchtritts bekannten Stoffen wurde gefunden, daß in jedem Falle der Anwendung dieser Stoffe auch der Hautdurchtritt und damit die systemische Verfügbarkeit gefördert wird. Überraschenderweise zeigte sich, daß spezielle Strukturbildner geeignet sind, Hormone in der Haut anzureichern. Die Hormone werden zunächst mit den Strukturbildnern in eine gemeinsame Matrix gebracht. Hierzu sind gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe erforderlich. Aus der Matrix aus Hormon und Strukturbildner und 30 gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen wird mit einem geeigneten Dispersionsmittel die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung hergestellt. Als pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung kommen Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gele und ähnliche halbfeste Systeme in Frage. Zur Herstellung dieser Matrix werden an sich bekannte Technologien wie Sprühtröcknung, oder Sprüh einbettung verwendet.

Es ist bekannt, daß Strukturbildner der Wasserstruktur, zu denen beispielsweise Saccharose, Lactose oder Mannitol gehören, nach Hüttenrauch und Fricke [Hüttenrauch et al., Pharmazie 40, H. 6, 1985] die Wasserstruktur dahingehend beeinflussen können,

5 daß aufgrund der Erhöhung des Ordnungsgrades des Wassers dieses hydrophobisiert wird. Das hat zur Folge, daß in die Haut eindringendes Wasser durch diese Substanzen in den oberen lipophilen Hautschichten, speziell in den "intercellular spaces" gehalten werden kann. Dieses "Depot" führt zu einem Feuchthalten und gleichzeitigen Straffen der behandelten Haut.

10

Diese verstärkte Einlagerung von Wasser in die Haut kann mit hochauflösender NMR-Bildgebung nachgewiesen werden. Es gelang, nach Auftragen einer erfindungsgemäßen Zubereitung, die eine Matrix aus Hormon und einem geeigneten Strukturbildner enthält, das Bild gemäß Figur 1 zu erhalten. Im Vergleich der Seiten des

15 Fingers links oben (L) und rechts unten (R) zeigt Fig. 1, daß durch die erfindungsgemäße Zubereitung in verstärktem Maße Wasser in die oberen Hautschichten eingelagert wird, wodurch hier ein Hormondepot entsteht. Die hellen Bereiche der dargestellten Fingerkuppe (R) zeigen eine deutlich erhöhte Signalintensität der Protonenspindichten in den Hautarealen, die mit der Creme, die Strukturbildner enthält,

20 behandelt wurden. Die dunklen Bereiche (L) zeigen eine Vergleichszubereitung ohne Strukturbildner, bei der die Wassereinlagerung nicht geschieht und das Hormon nicht gespeichert wird. Durch Bestimmung der Hormonkonzentration in der Blutbahn konnte gezeigt werden, daß im Falle der Vergleichszubereitung (L) verstärkt Hormon die Haut durchdringt und damit systemisch verfügbar wird. Bei der Zubereitung mit Strukturbildner

25 (R) liegen die Hormonkonzentrationen unter der Nachweisgrenze, das heißt hier verbleibt das Hormon im Hautdepot.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß also dadurch gelöst, daß Hormone, vorzugsweise Estrogene wie Estriol oder Estradiol mit einem Strukturbildner der Wasserstruktur in eine

30 Matrix eingebracht werden. Dies kann in Form einer festen Dispersion, eines gesprühten Prämixes (Vormischung) oder einer Mischung beider Formen erfolgen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estriol

5 a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estriol	2 Masseteile
Lactose	8 Masseteile

Im Sprühprodukt ist Estriol gegenüber der Ausgangssubstanz partiell amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50 %).

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	1,500 g
Dequaliniumchlorid	0,025 g
Docusat-Natrium	0,200 g
Propylenglycol	2,000 g
Dimeticon 350	2,000 g
selbstemulgierendes Glycerolmonostearat	5,000 g
mittelkettige Triglyceride	5,000 g
Softisan 601	35,000 g
Nicotinamid	6,100 g
Aqua	43,175 g

10

Beispiel 2

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estradiol

a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estradiol	3 Masseteile
Mannitol	7 Masseteile

15 Im Sprühprodukt ist Estradiol gegenüber der Ausgangssubstanz partiell amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50 %).

20

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	1,25 g
Polyacrylsäure	0,50 g
Triethanolamin	0,50 g
Ethanol 96 %	10,00 g
Aqua	ad 100,00 g

Beispiel 3

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estriol

5 a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estriol	1 Masseteil
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-	1 Masseteil
Copolymerisat 60/40 Lactose	8 Masseteile

Im Sprühprodukt ist Estriol gegenüber der Ausgangssubstanz amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50%).

10 b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	5,00 g
Wollwachsalkoholsalbe	ad 100,00 g

Beispiel 4

Pharmakokinetik von Estriol nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

15

Die Figur 2 zeigt die Pharmakokinetik von Estriol aus einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

Die in Fig. 2 dargestellten Blutspiegel zeigen deutlich, daß das systemisch verfügbare freie Estriol nach Anwendung einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1 im subtherapeutischen Bereich von nur bis zu 10 pg/ml liegt. Die Permeation ist somit sehr schwach ausgeprägt.

Beispiel 5

In vitro Bestimmung des Gehalts an Estriol in exzidierter Rindereuterhaut nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

5 Auf die exzidierte Rindereuterhaut (Dicke: ca. 1,0 mm, Fläche: 1,77 cm²) wurde eine pharmazeutische bzw. kosmetischen Zubereitung gemäß Beispiel 1 aufgetragen, die 1 % Estriol enthielt. Es wurde die transdermale Permeation mittels gesamtpermeierter Masse Estriol in 48 Stunden und die Penetration mittels Gehalt an Estriol im behandelten Hautareal bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 dargestellt.

10

Figur 3 ist eine Darstellung der permeierten und penetrierten Masse Estriol.

Die Masse Estriol, die in die Haut penetriert ist, ist nach 48 Stunden 50fach höher als diejenige, welche durch die Haut permeiert ist.

15

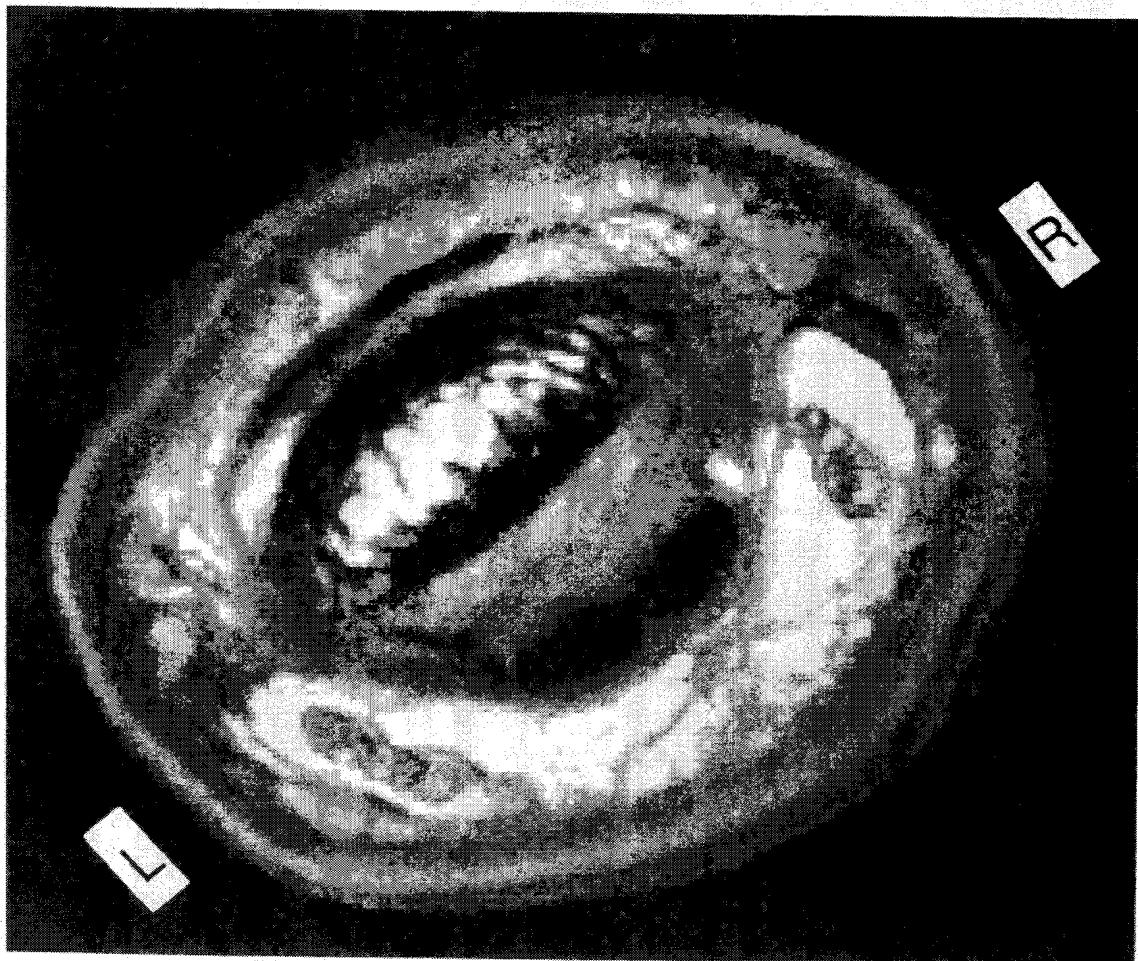
Patentansprüche

1. Pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.
5
2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen ein synthetisches oder biogenes Estrogen oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet.
10
3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen Estriol oder Estradiol ist.
15
4. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.
20
5. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine molekulardisperse Verteilung des Estrogens in einem Strukturbildner ist, wobei der Strukturbildner ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.
25
6. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die molekulardisperse Verteilung zusätzlich einen Hilfsstoff enthält, welcher ausgewählt ist aus Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidonen, Cellulosederivaten oder deren Mischungen.
30
7. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix in einer für die intradermalen Anwendung geeigneten Grundlage, nämlich Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gelöst, suspendiert oder emulgiert ist.

8. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche zur Herstellung von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen zur Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

1/3

Fig.1



2/3

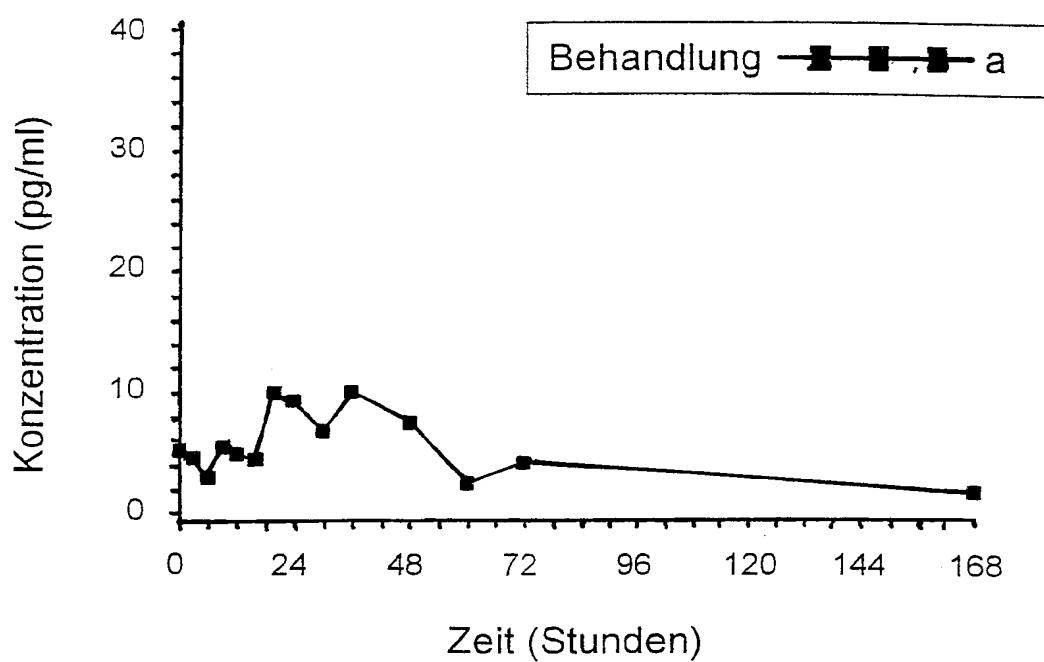


FIG. 2

3/3

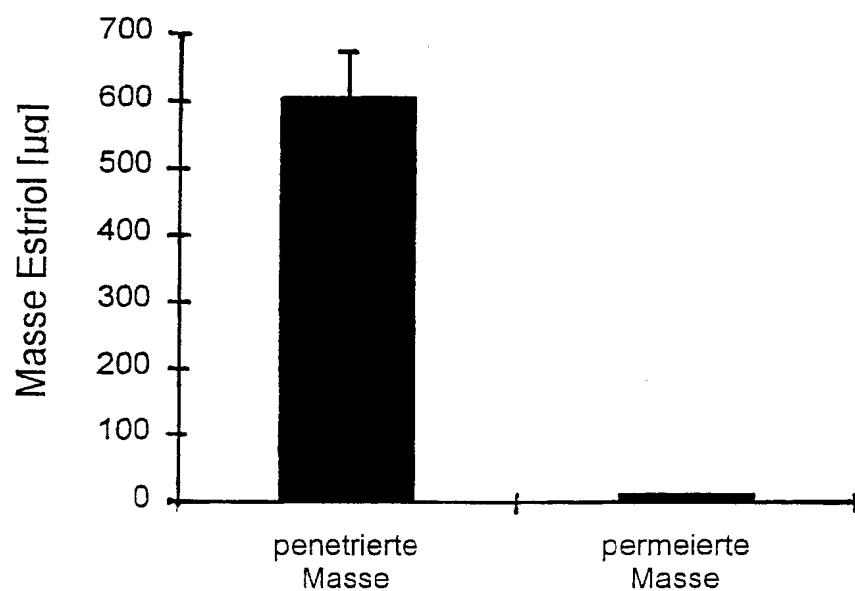


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 00/02999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 01 949 A (JENAPHARM GMBH) 16 July 1998 (1998-07-16)	1-7
Y	See also the whole document page 4, line 13 - line 28; claims 1-3,6,11,12	8
X	DE 196 52 196 A (JENAPHARM GMBH) 18 June 1998 (1998-06-18)	1-7
Y	page 3, line 52 - line 65; claims 1,4	8
X	WO 91 06289 A (WATSON LAB INC) 16 May 1991 (1991-05-16) page 49, line 7 - line 9; claims 1-3,6,7,9,18,22,25,31,32; example 10; table XIX	1-6
	----- -/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 August 2000

31/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 00/02999

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31 August 1995 (1995-08-31) claims 1,3,4,6,19; example 2 —	1-6
X	DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20 March 1997 (1997-03-20)	1-5,7
Y	page 3, line 18 - line 29; claims 1,3,5,8; examples 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2 April 1997 (1997-04-02) cited in the application —	8
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 (1986-07-02) claims 1-3,5; examples 3,6; tables 1,2,6 —	1-3,6
X	WO 96 30000 A (SANOFI SA ; SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3 October 1996 (1996-10-03) claims 1,2,13-17,27; examples —	1-3,6
X	DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2 February 1995 (1995-02-02) page 3, line 55 - line 62; claims 1,7,11 —	1-3
Y	DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5 March 1998 (1998-03-05) column 1, line 38 - line 41; claims 2,5; example 2 —	8
Y	WO 99 04748 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 4 February 1999 (1999-02-04) See also the whole document page 2, line 3 - line 21; claims —	8
A	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) example 5 —	1-5
A	EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27 July 1988 (1988-07-27) page 7, line 39 - line 44 page 9, line 15 - line 16; claims —	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20 November 1992 (1992-11-20) & JP 04 210610 A (SHISEIDO CO LTD), 31 July 1992 (1992-07-31) abstract —	1-8
A	DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17 April 1975 (1975-04-17) the whole document —	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
DE 19701949	A 16-07-1998	AU 6607898	A	03-08-1998	
		BR 9806747	A	14-03-2000	
		CN 1249679	T	05-04-2000	
		CZ 9902427	A	15-12-1999	
		WO 9830203	A	16-07-1998	
		EP 1014954	A	05-07-2000	
		PL 335446	A	25-04-2000	
DE 19652196	A 18-06-1998	AU 5748098	A	15-07-1998	
		WO 9826762	A	25-06-1998	
		EP 0946149	A	06-10-1999	
WO 9106289	A 16-05-1991	DK 127691	A	28-06-1991	
		EP 0452334	A	23-10-1991	
		JP 4502913	T	28-05-1992	
DE 4416927	C 31-08-1995	AU 702502	B	25-02-1999	
		AU 2612795	A	05-12-1995	
		CZ 9602620	A	11-12-1996	
		WO 9531188	A	23-11-1995	
		EP 0758885	A	26-02-1997	
		FI 964534	A	12-11-1996	
		HU 75288	A	28-05-1997	
		JP 10500117	T	06-01-1998	
		NO 964799	A	12-11-1996	
		NZ 287410	A	26-08-1998	
		PL 317199	A	17-03-1997	
		SK 131196	A	09-04-1997	
		ZA 9503894	A	07-03-1996	
DE 19534209	A 20-03-1997	CA 2185616	A	17-03-1997	
		EP 0765663	A	02-04-1997	
		US 5910493	A	08-06-1999	
EP 0186019	A 02-07-1986	AT 95430	T	15-10-1993	
		AU 576650	B	01-09-1988	
		AU 5146185	A	17-07-1986	
		CA 1255592	A	13-06-1989	
		CS 8509647	A	13-10-1989	
		DD 243856	A	18-03-1987	
		DE 3587616	D	11-11-1993	
		DK 596085	A	23-06-1986	
		ES 550256	D	16-01-1987	
		ES 8702794	A	01-04-1987	
		FI 855124	A, B,	23-06-1986	
		GR 853101	A	15-04-1986	
		HR 920995	B	30-04-1999	
		HU 40581	A, B	28-01-1987	
		IE 60569	B	27-07-1994	
		JP 1973905	C	27-09-1995	
		JP 6104623	B	21-12-1994	
		JP 61155321	A	15-07-1986	
		KR 9302272	B	27-03-1993	
		PH 22931	A	24-01-1989	
		PT 81751	A, B	02-01-1986	
		SI 8512016	A	31-10-1996	
		US 4668232	A	26-05-1987	
		YU 201685	A	31-08-1988	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9630000	A 03-10-1996	FR 2732223 A		04-10-1996
		AU 704150 B		15-04-1999
		AU 5402296 A		16-10-1996
		BR 9607862 A		30-06-1998
		CA 2214845 A		03-10-1996
		CN 1182365 A		20-05-1998
		CZ 9703081 A		15-04-1998
		EP 0817621 A		14-01-1998
		HU 9904174 A		28-04-2000
		IL 117728 A		17-08-1999
		JP 11502828 T		09-03-1999
		NO 974507 A		29-09-1997
		PL 322502 A		02-02-1998
		SK 130697 A		03-06-1998
		US 6010716 A		04-01-2000
DE 4400770	C 02-02-1995	AU 707963 B		22-07-1999
		AU 1455295 A		01-08-1995
		CA 2181072 A		20-07-1995
		CZ 9602053 A		16-10-1996
		WO 9519162 A		20-07-1995
		EP 0739199 A		30-10-1996
		FI 962702 A		27-08-1996
		HU 74455 A		30-12-1996
		JP 9511229 T		11-11-1997
		NO 962933 A		12-09-1996
		NZ 278593 A		19-12-1997
		PL 315527 A		12-11-1996
		SK 91596 A		05-03-1997
		US 6090404 A		18-07-2000
		ZA 9500226 A		07-02-1996
DE 19634206	A 05-03-1998	NONE		
WO 9904748	A 04-02-1999	US 6030620 A		29-02-2000
		AU 8858598 A		16-02-1999
		EP 1003470 A		31-05-2000
WO 9831346	A 23-07-1998	US 5855913 A		05-01-1999
		EP 0954282 A		10-11-1999
		US 5985309 A		16-11-1999
EP 0275716	A 27-07-1988	AT 126068 T		15-08-1995
		AU 1242388 A		19-07-1989
		CA 1313623 A		16-02-1993
		CN 1021196 B		16-06-1993
		DE 3751447 D		14-09-1995
		DE 3751447 T		22-02-1996
		DK 402089 A		16-10-1989
		ES 2074982 T		01-10-1995
		GR 3018010 T		29-02-1996
		IE 69752 B		02-10-1996
		KR 9613236 B		02-10-1996
		NO 893214 A		16-10-1989
		NZ 223088 A		29-01-1991
		WO 8905663 A		29-06-1989
		US 4906169 A		06-03-1990
		US 5023084 A		11-06-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0275716 A		ZA	8709729 A	23-06-1988
JP 04210610 A	31-07-1992	JP	2957694 B	06-10-1999
DE 2350315 A	17-04-1975	AR	216737 A	31-01-1980
		AR	220095 A	15-10-1980
		AT	352284 B	10-09-1979
		AT	526678 A	15-02-1979
		AT	350730 B	11-06-1979
		AT	788374 A	15-11-1978
		AU	7353674 A	25-03-1976
		BE	820347 A	25-03-1975
		CA	1032080 A	30-05-1978
		CH	614119 A	15-11-1979
		DK	521574 A, B,	09-06-1975
		FI	290974 A, B,	07-04-1975
		FR	2246272 A	02-05-1975
		GB	1456590 A	24-11-1976
		IE	39936 B	31-01-1979
		IT	1045535 B	10-05-1980
		JP	50064442 A	31-05-1975
		LU	70997 A	06-03-1975
		NL	7413085 A	08-04-1975
		NO	141144 B	15-10-1979
		SE	405937 B	15-01-1979
		SE	7412528 A	07-04-1975
		US	4390532 A	28-06-1983

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K7/48 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 197 01 949 A (JENAPHARM GMBH) 16. Juli 1998 (1998-07-16)	1-7
Y	* siehe auch das gesamte Dokument * Seite 4, Zeile 13 - Zeile 28; Ansprüche 1-3,6,11,12 ---	8
X	DE 196 52 196 A (JENAPHARM GMBH) 18. Juni 1998 (1998-06-18)	1-7
Y	Seite 3, Zeile 52 - Zeile 65; Ansprüche 1,4 ---	8
X	WO 91 06289 A (WATSON LAB INC) 16. Mai 1991 (1991-05-16) Seite 49, Zeile 7 - Zeile 9; Ansprüche 1-3,6,7,9,18,22,25,31,32; Beispiel 10; Tabelle XIX ---	1-6
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiell oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23. August 2000

31/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Minas, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In tionale Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31. August 1995 (1995-08-31) Ansprüche 1,3,4,6,19; Beispiel 2 ---	1-6
X	DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20. März 1997 (1997-03-20) Seite 3, Zeile 18 – Zeile 29; Ansprüche 1,3,5,8; Beispiele 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2. April 1997 (1997-04-02) in der Anmeldung erwähnt ---	1-5,7
Y		8
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2. Juli 1986 (1986-07-02) Ansprüche 1-3,5; Beispiele 3,6; Tabellen 1,2,6 ---	1-3,6
X	WO 96 30000 A (SANOFI SA ;SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) Ansprüche 1,2,13-17,27; Beispiele ---	1-3,6
X	DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2. Februar 1995 (1995-02-02) Seite 3, Zeile 55 – Zeile 62; Ansprüche 1,7,11 ---	1-3
Y	DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5. März 1998 (1998-03-05) Spalte 1, Zeile 38 – Zeile 41; Ansprüche 2,5; Beispiel 2 ---	8
Y	WO 99 04748 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 4. Februar 1999 (1999-02-04) * siehe auch das gesamte Dokument * Seite 2, Zeile 3 – Zeile 21; Ansprüche ---	8
A	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Beispiel 5 ---	1-5
A	EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27. Juli 1988 (1988-07-27) Seite 7, Zeile 39 – Zeile 44 Seite 9, Zeile 15 – Zeile 16; Ansprüche ---	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20. November 1992 (1992-11-20) & JP 04 210610 A (SHISEIDO CO LTD), 31. Juli 1992 (1992-07-31) Zusammenfassung ---	1-8
	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int	tionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/02999	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17. April 1975 (1975-04-17) das ganze Dokument -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19701949 A	16-07-1998	AU	6607898 A	03-08-1998
		BR	9806747 A	14-03-2000
		CN	1249679 T	05-04-2000
		CZ	9902427 A	15-12-1999
		WO	9830203 A	16-07-1998
		EP	1014954 A	05-07-2000
		PL	335446 A	25-04-2000
DE 19652196 A	18-06-1998	AU	5748098 A	15-07-1998
		WO	9826762 A	25-06-1998
		EP	0946149 A	06-10-1999
WO 9106289 A	16-05-1991	DK	127691 A	28-06-1991
		EP	0452334 A	23-10-1991
		JP	4502913 T	28-05-1992
DE 4416927 C	31-08-1995	AU	702502 B	25-02-1999
		AU	2612795 A	05-12-1995
		CZ	9602620 A	11-12-1996
		WO	9531188 A	23-11-1995
		EP	0758885 A	26-02-1997
		FI	964534 A	12-11-1996
		HU	75288 A	28-05-1997
		JP	10500117 T	06-01-1998
		NO	964799 A	12-11-1996
		NZ	287410 A	26-08-1998
		PL	317199 A	17-03-1997
		SK	131196 A	09-04-1997
		ZA	9503894 A	07-03-1996
DE 19534209 A	20-03-1997	CA	2185616 A	17-03-1997
		EP	0765663 A	02-04-1997
		US	5910493 A	08-06-1999
EP 0186019 A	02-07-1986	AT	95430 T	15-10-1993
		AU	576650 B	01-09-1988
		AU	5146185 A	17-07-1986
		CA	1255592 A	13-06-1989
		CS	8509647 A	13-10-1989
		DD	243856 A	18-03-1987
		DE	3587616 D	11-11-1993
		DK	596085 A	23-06-1986
		ES	550256 D	16-01-1987
		ES	8702794 A	01-04-1987
		FI	855124 A, B,	23-06-1986
		GR	853101 A	15-04-1986
		HR	920995 B	30-04-1999
		HU	40581 A, B	28-01-1987
		IE	60569 B	27-07-1994
		JP	1973905 C	27-09-1995
		JP	6104623 B	21-12-1994
		JP	61155321 A	15-07-1986
		KR	9302272 B	27-03-1993
		PH	22931 A	24-01-1989
		PT	81751 A, B	02-01-1986
		SI	8512016 A	31-10-1996
		US	4668232 A	26-05-1987
		YU	201685 A	31-08-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9630000	A	03-10-1996	FR	2732223 A	04-10-1996
			AU	704150 B	15-04-1999
			AU	5402296 A	16-10-1996
			BR	9607862 A	30-06-1998
			CA	2214845 A	03-10-1996
			CN	1182365 A	20-05-1998
			CZ	9703081 A	15-04-1998
			EP	0817621 A	14-01-1998
			HU	9904174 A	28-04-2000
			IL	117728 A	17-08-1999
			JP	11502828 T	09-03-1999
			NO	974507 A	29-09-1997
			PL	322502 A	02-02-1998
			SK	130697 A	03-06-1998
			US	6010716 A	04-01-2000
DE 4400770	C	02-02-1995	AU	707963 B	22-07-1999
			AU	1455295 A	01-08-1995
			CA	2181072 A	20-07-1995
			CZ	9602053 A	16-10-1996
			WO	9519162 A	20-07-1995
			EP	0739199 A	30-10-1996
			FI	962702 A	27-08-1996
			HU	74455 A	30-12-1996
			JP	9511229 T	11-11-1997
			NO	962933 A	12-09-1996
			NZ	278593 A	19-12-1997
			PL	315527 A	12-11-1996
			SK	91596 A	05-03-1997
			US	6090404 A	18-07-2000
			ZA	9500226 A	07-02-1996
DE 19634206	A	05-03-1998	KEINE		
WO 9904748	A	04-02-1999	US	6030620 A	29-02-2000
			AU	8858598 A	16-02-1999
			EP	1003470 A	31-05-2000
WO 9831346	A	23-07-1998	US	5855913 A	05-01-1999
			EP	0954282 A	10-11-1999
			US	5985309 A	16-11-1999
EP 0275716	A	27-07-1988	AT	126068 T	15-08-1995
			AU	1242388 A	19-07-1989
			CA	1313623 A	16-02-1993
			CN	1021196 B	16-06-1993
			DE	3751447 D	14-09-1995
			DE	3751447 T	22-02-1996
			DK	402089 A	16-10-1989
			ES	2074982 T	01-10-1995
			GR	3018010 T	29-02-1996
			IE	69752 B	02-10-1996
			KR	9613236 B	02-10-1996
			NO	893214 A	16-10-1989
			NZ	223088 A	29-01-1991
			WO	8905663 A	29-06-1989
			US	4906169 A	06-03-1990
			US	5023084 A	11-06-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0275716 A		ZA	8709729 A	23-06-1988
JP 04210610 A	31-07-1992	JP	2957694 B	06-10-1999
DE 2350315 A	17-04-1975	AR AR AT AT AT AT AT AU BE CA CH DK FI FR GB IE IT JP LU NL NO SE SE US	216737 A 220095 A 352284 B 526678 A 350730 B 788374 A 7353674 A 820347 A 1032080 A 614119 A 521574 A, B, 290974 A, B, 2246272 A 1456590 A 39936 B 1045535 B 50064442 A 70997 A 7413085 A 141144 B 405937 B 7412528 A 4390532 A	31-01-1980 15-10-1980 10-09-1979 15-02-1979 11-06-1979 15-11-1978 25-03-1976 25-03-1975 30-05-1978 15-11-1979 09-06-1975 07-04-1975 02-05-1975 24-11-1976 31-01-1979 10-05-1980 31-05-1975 06-03-1975 08-04-1975 15-10-1979 15-01-1979 07-04-1975 28-06-1983